الجهاز نظير الودي Parasympathetic system

المقلدات الكولينرجية Cholinergic Agonists

يتضمن النقل 6 مراحل متتالية :

1. التركيب synthesis
2. التخزين storage
3. التحرر release
4. الارتباط بالمستقبل binding of ACh to a receptor
5. التقويض في الفجوة المشبكية degradation of the neurotransmitter in the synaptic cleft
6. عودة دورة الكولين recycling of choline and acetate

تركيب الاستيل كولين Synthesis of acetylcholine

- ينقل الكولين Choline من السائل خارج الخلوي الى هيولى العصبون الكولونيرجي بواسطة جملة حمل معتمدة على الطاقة مع ناقل مساعد هو الصوديوم
- تثبط هذه المرحلة بـ hemicholinium
- تتم عملية أستلة الكولين بارتباط جذر الاستيل من الاستيل كوانزيم A Acetyl CoA المشتق من الميتوكوندريا
- يحفز التفاعل انزيم كولين أستيل ترنسفيراز Choline acetyltransferase
- يتشكل الاستيل كولين

خزن الاستيل كولين :Storage of acetylcholine in vesicles

يدخل الاستيل كولين الى داخل الحويصلات بالنقل الفاعل

تحوي الحويصلات على : الاستيل كولين ACh + الادينوزين ثلاثي الفوسفات ATP + البروتيوغليكان proteoglycan

تحرر الاستيل كولين Release of acetylcholine

ينتشر كومن الفعل (ازالة الاستقطاب) بتوسط قنوات الصوديوم حتى نهاية العصب

تفتح قنوات الكالسيوم في الغشاء قبل المشبك ← زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية ← ترتبط مع مستقبلات بروتينية تقع على السطح الداخلي لغشاء نهاية العصبون ← اندماج الحويصلات المشبكية مع غشاء الخلية ← تحرر محتوياتها في الفجوة المشبكية

الارتباط مع المستقبل Binding to the receptor

- يرتبط الاستيل كولين المتحرر مع المستقبلين قبل المشبك presynaptic receptors+ بعد المشبك postsynaptic
- يرتبط مع المستقبلات الذاتية قبل المشبك ← تثبيط تحرر الناقل
- يرتبط مع المستقبلات النيكوتينية ← عبور دفعات عصبية بعد العقد
- يرتبط مع المستقبلات المسكارينية← تفعيل انزيمات نوعية في الخلايا الهدف بتوسط مراسيل ثانوية

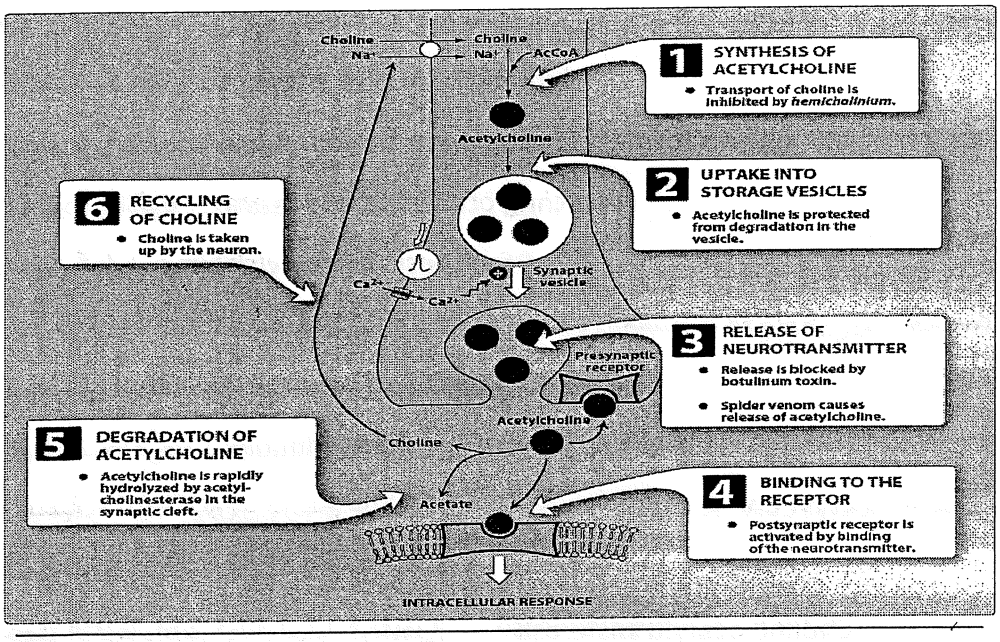


Figure 4.3
Synthesis and release of acetylcholine from the cholinergic neuron. AcCoA = acetyl coenzyme A.

تقويض الاستيل كولين Degradation of acetylcholine

يشطر انزيم الاستيل كولين استيراز الاستيل كولين الى الاسيتات + الكولين ضمن الفجوة المشبكية

عود التقاط الكولين Recycling of choline

يعاد التقاط uptake الكولين (يعاد استعماله) بالاقتران مع الصوديوم

يتواجد Ach في :

1.الاعصاب الحركية التي تغذي العضلات

2. العقد التلقائية الودية + نظيرة الودية

3. العصب نظير الودي قبل و بعد العقدة التلقائية

4.العصب الودي المغذي لغدة الكظر (عقدة تلقائية)

5.العصب الودي قبل و بعد العقدة التلقائية المغذي للغدة العرقية

6. الاعصاب الكولينرجية في الجهاز العصبي المركزي

المستقبلات الكولينية cholinoceptors

تقسم المستقبلات الكولينيرجية cholinergic receptors أو المستقبلات الكولينية cholinoceptors الى

1. المستقبلات المسكارينية MUSCARINIC receptors
2. المستقبلات النيكوتينية NICOTINIC receptors

MUSCARINIC	NICOTINIC
(G-protein coupled)	(ion channel)
M_1, M_2, M_3	N_n, N_m

A. المستقبلات الكولينية النيكوتينية Nicotinic Receptors

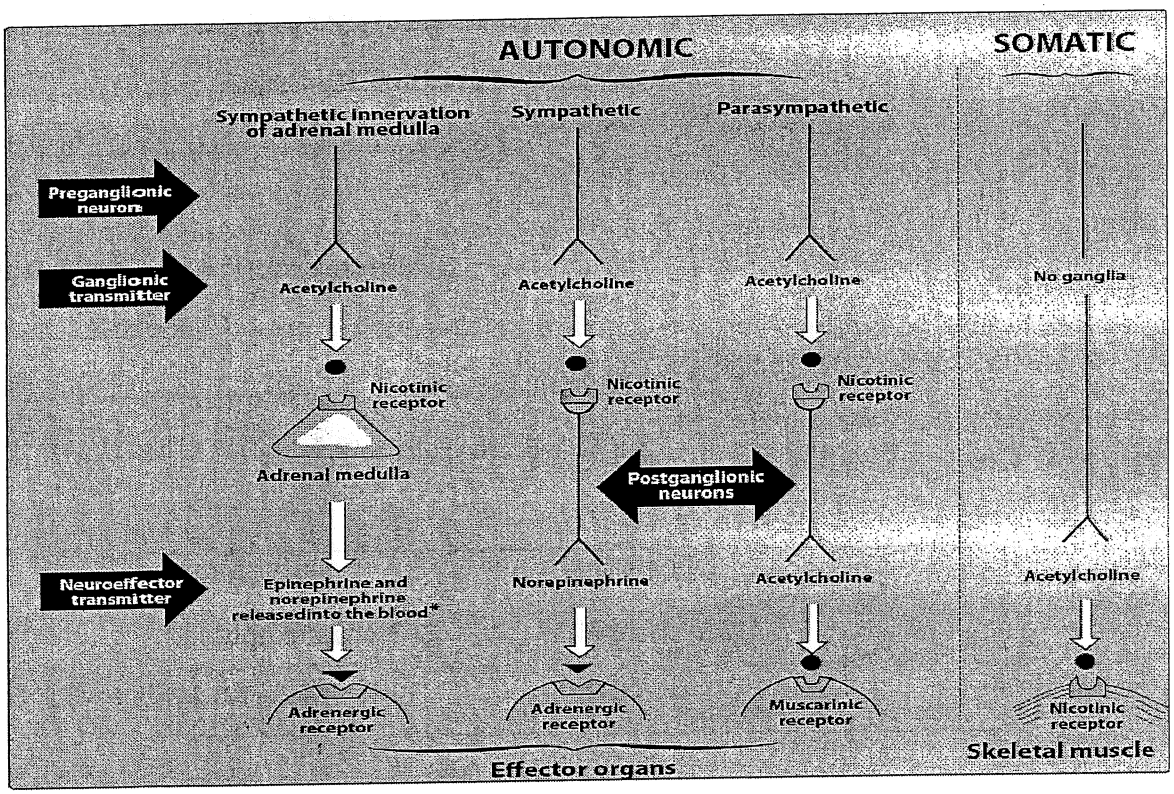
- تتواجد في Located in:

1. نهاية العصب الحركي neuromuscular junction (NMJ)
2. العقد التلقائية (الودية + نظيرة الودية) the ganglia of both the PSNS and SNS
3. غدة الكظر adrenal medulla
4. الجملة العصبية المركزية

- خواصها :
  - تستقبل الاستيل كولين
  - تتنبه بالنيكوتين بالجرعة الصغيرة و تحجب بالجرعات العالية
  - من نمط المستقبلات المرتبطة بالقناة الشاردية

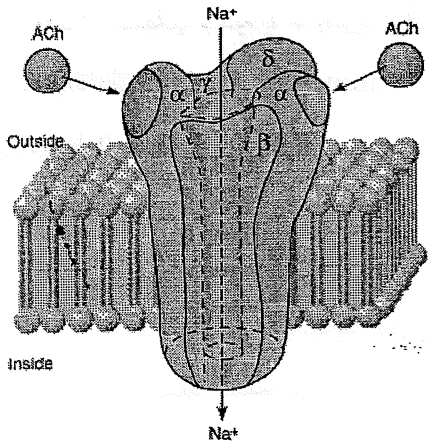
- أنماطها :

1. في العقد $N_{N\ (neuronal)}$
2. في الوصل العصبي العضلي $N_{M\ (muscle)}$



المستقبل النيكوتيني nicotinic cholinergic receptor:

- يتألف من 5 وحيدات (α 2+ β +γ+ δ) مرتبطة بقناة أيونية بوابية
- ترتبط جزيئتي الاستيل كولين على موقعيهما على الوحيدتين α
- يتنبه بالاستيل كولين ← دخول شاردة الصوديوم ← زوال استقطاب depolarization ← تفعيل تقلص العضلات



تتثبط حسب الموقع بأدوية مختلفة :

- تحجب المستقبل نهاية العصب الحركي :

قلويد الكورار : تبوكورارين *tubocurarine* - الديكاميتونيوم Decamethonium

- تحجب المستقبلات في العقد التلقائية :

مركبات الامونيوم الرباعية - مركبات الهيكساميتونيوم *hexamethonium* - النيكوتين المركز nicotin

B. **المستقبلات الكولينية المسكارينية المحيطية (M) muscarinic:**

- **توجد في :**

1. نهاية العصب نظير الودي بعد العقدة
2. نهاية العصب الودي بعد العقدة المغذي للغدة العرقية

- تستجيب للموسكارين اضافة للاستيل كولين
- من نمط المستقبلات المقترنة بالبروتين G
- تحصر بالاتروبين

- **أنماطها :**

M1 : توجد في القلب و الجمله العصبية المركزية قبل المشبك + الخلايا الجدارية للمعدة + القشرة المخية Cerebral cortex + الغدد اللعابية Salivary glands

تحصر الخلايا الجدارية للمعدة بال pirenzepine

M2 : توجد في القلب cardiac muscle

تحصر بال gallamine

M3 : توجد في الغدد خارجية الافراز (اللعاب- الدمع- العرق) + العضلات الملساء + البطانة الوعائية + المثانة +الرئة + المعدة + العين

تحصر بال darifenacin

M4 + M5 لم تعرف وظيفتها بعد

M1,M3,M5 عموما تؤدي الى الاستثارة الخلوية

M2,M4 تثبط الاستثارة الخلوية

- **آلية عملها :**

- يرتبط الناقل مع المستقبل M2 في العضلة القلبية ← يُفعّل البروتين Gi ← تثبيط انزيم الأدنيليل سيكلاز ← يثبط cAMP ← تفعيل قنوات البوتاسيوم ← خروج البوتاسيوم ← فرط استقطاب ← بطء القلب و نقص قوة تقلصه

- يرتبط الناقل مع المستقبل M1,M3← يُفعّل البروتين Gq ← تفعيل انزيم الفوسفوليباز C ←حلمهة الفوسفاتيديل اينوزيتول ثنائية الفوسفور phosphatidyl Inositol 4,5-Bisphophate (PIP2) الغشائي إلى ←
  - اينوزيتول ثلاثي الفوسفات Inositol Trisphosphate(IP3) IP3 ← زيادة تراكيز الكالسيوم الحر في الخلية ← تنبيه أو تثبيط الانزيمات أو افراز أو تقلص
  - دي أسيل غليسيرول diacylglycerol(DAG) ← تنشيط البروتين كيناز C بوجود الكالسيوم ← فسفرة العديد من البروتينات

المقلدات الكولينيرجية Cholinergic Agents

أو محاكيات نظير الودي Parasympathomimetics

Cholinergic Agents

منبهات مباشرة DIRECT ACTING

DIRECT-ACTING: CHOLINERGIC AGONISTS

Acetylcholine MIOCHOL-E

Bethanechol URECHOLINE

Carbachol MIOSTAT, ISOPTO

Cevimeline EVOXAC

Pilocarpine SALAGEN, ISOPTO

Muscarine